

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-934

(43) 公開日 平成5年(1993)1月8日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 7/48		9061-4C		
7/00	F	8615-4C		
	K	8615-4C		
	N	8615-4C		
	X	8615-4C		

審査請求 未請求 請求項の数5(全7頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-181832  
(22) 出願日 平成3年(1991)6月28日

(71) 出願人 000113470  
ポーラ化成工業株式会社  
静岡県静岡市弥生町6番48号  
(72) 発明者 松上 道雄  
神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1  
ポーラ化成工業株式会社横浜研究所内  
(72) 発明者 小嶋 一郎  
神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1  
ポーラ化成工業株式会社横浜研究所内  
(72) 発明者 片桐 崇行  
神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1  
ポーラ化成工業株式会社横浜研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【目的】 メラニン生成抑制作用に基づく皮膚色素沈着症の予防および改善効果に優れた皮膚外用剤を提供する。

【構成】 本発明の皮膚外用剤では、エスクリンを有効成分として基剤全体に対して0.1~10重量%配合する。更に、好ましい態様としては紫外線防御剤及び/または抗酸化剤を0.01~5重量%併用するか、または基剤のpHを酸性域に調整するか、剤型を油中水型の乳化系に調製する。

【効果】 色素細胞に対するメラニン生成抑制作用を発揮し、優れた皮膚色素沈着症の改善効果や色白効果を有すると共に、安全性や感性的な弊害もない。

(2)

2

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 エスクリンを有効成分として基剤全体に対し0.1～10重量%配合することを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項2】 紫外線防御剤を0.01～5重量%含む請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項3】 抗酸化剤を0.01～5重量%含む請求項1または2の何れかに記載の皮膚外用剤。

【請求項4】 基剤のPHが酸性域に調整されたものである請求項1乃至3の何れかに記載の皮膚外用剤。

【請求項5】 剤型が油中水型の乳化系である請求項1乃至4の何れかに記載の皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は皮膚外用剤に関し、詳しくは生きた色素細胞（メラノサイト）のメラニン形成系に直接作用してメラニン生成を抑制するとともに、保存時あるいは使用時の安定性が良好で皮膚色素沈着症の予防および改善に優れた皮膚外用剤を提供せんとするものである。

【0002】

【従来の技術】 シミ・ソバカスや日焼け後の色素沈着は、皮膚内に存在する色素細胞の活性化によりメラニン生成が著しく亢進したものであり、中高年令層の肌の悩みの一つになっている。一般に、メラニンは色素細胞の中で生合成された酵素チロジナーゼの働きによってチロシンからドーパ、ドーパからドーパニンに変化し、次いで5、6-ジヒドロキシインドール等の中間体を経て形成されるものとされている。

【0003】 従って、色素の防止、改善にはメラニン生成過程での活性阻害や既成メラニンの淡色漂白が必要であり、これに基づき従来から種々の美白成分が提案されてきた。例えば、チロジナーゼ活性阻害に対してはグルタチオンに代表される硫黄化合物が挙げられ、また淡色漂白に対しては、過酸化水素、ヒドロキノンやビタミンC等が用いられてきた。

【0004】

【発明の解決しようとする課題】 ところが、これら従来の成分は処方系中での安定性が極めて悪く分解による着色、異臭を生じたり、効果・効能の点からは細胞あるいは生体レベルにおいては未だ不十分であった。また、ヒドロキノンについては強い美白作用を有するものの非可逆的の白斑、かぶれを引き起こすなど安全性面で問題がある。このように、従来から用いられている成分は効果・効果、安定性、安全性の点において真に実用的に満足できるものは得られていない。

【0005】 本発明はかかる実状に鑑みてなされたものであって、充分な皮膚色素沈着症の改善・治療等の薬理効果を有し、かつ安全に使用できる皮膚外用剤を提供することを課題とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意研究を重ねた結果、エスクリンが生きた色素細胞のメラニン生成に対し強力な抑制効果を有することを突き止め、更に、これを基剤中に一定濃度以上で配合せしめた時に、皮膚に対する優れた白色効果を発現することを見出し、これに基づき本発明を完成した。

【0007】 すなわち、本発明はエスクリンを有効成分として基剤全体に対し0.1～10重量%配合してなる皮膚外用剤であり、好ましい態様としては更に、紫外線防御剤0.01～5重量%を併用するか、または抗酸化剤0.01～5重量%を併用するか、または基剤のPHを酸性域に調整するか、または剤型が油中水型の乳化系で調整されるか、あるいはこれらを組み合わせたところの皮膚外用剤に関するものである。

【0008】 以下、本発明を詳細に述べる。

【0009】 本発明に適用されるエスクリンは、別名エスクレチン-6-β-グルコシドとも呼ばれるケマリニン配糖体の一つである。エスクリンについては、自然界においてセイヨウトチノキ（マロニス）ヤトネリコの樹皮に含有されており、各種の単離法により単離される白色、無臭の結晶であり、紫外線吸収能を有するとともに、生理的には血管抵抗性の増強作用、リポキシゲナーゼ阻害活性をもつことが知られているが、この物質を実用的に皮膚外用剤に用いた例はない、また、この物質が生きた色素細胞のメラニン生成抑制作用に基づく白色効果を有することについても全く知られていなかった。

【0010】 次に、本発明の皮膚外用剤では、上記エスクリンを基剤全体に対し0.1～10重量%の範囲で使用する。この中でも、日焼けによるシミ、ソバカス、色素の憎悪の予防改善を目的とした化粧料の如き外用剤に用いる場合は0.1重量%以上が、また色素沈着症の治療を目的とした薬剤として外用剤に用いる場合は1重量%以上が有効量として使用できるものである。0.1重量%より少ない量ではメラニン生成抑制作用に基づく効果は期待できず、また10重量%を超える量を用いても、効果にはほとんど変わりは見られないから配合割合として10重量%を超える必要はない。特に好ましい量としては0.5～3重量%が選択される。

【0011】 尚、セイヨウトチノキエキスを日焼け防止化粧料や痔疾、うっ血の治療剤として利用することは旧来より知られているが、市販、すなわち産業的に利用されているセイヨウトチノキエキス中のエスクリン含有率は、せいぜい0.2重量%であるにすぎず、従って、仮にセイヨウトチノキエキスを配合した薬剤にあっても、その含有率は極めて微量であって実効的なメラニン生成抑制効果は得られず、充分な白色効果は得られないものであった。そもそも植物抽出液であるセイヨウトチノキエキスには、エスクリンのほかにセイヨウトチノキエキ

3

スの著名な有効成分として知られるエスシンを始めとするサポニン類や夾雑物である色素を多量に含んでおり、高濃度での配合は沈澱等の分離現象や着色などにより外観を損ねるため、薬剤などに対する配合量が著しく制約されざるを得ないのが実情である。

【0012】次に本発明の皮膚外用剤においては、前記エスクリンと共に紫外線防御剤や抗酸化剤を併用するか、または基剤のPHを酸性領域に調整するか、もしくは乳化系においては油中水型の剤型とすることが好ましい。すなわち、本発明者らの研究によると、エスクリン

を溶液または乳化物などの基剤中に前記配合範囲で配合した場合、日光により一部分分解・着色することが明らかとなった。そこで、さらに検討した結果、紫外線防御剤を添加するか、抗酸化剤を添加するか、基剤のPHを酸性領域に調整するか、または乳化系においては油中水型の剤型にするか、あるいはこれらの組合せによってエスクリンを紫外線から安定に保てることが判明した。

【0013】本発明に適用される紫外線防御剤とは、イソフェルラ酸またはその塩、オキシベンゾンまたはその誘導体、ジベンゾイルメタンまたはその誘導体、p-アミノ安息香酸またはその誘導体、ケイ皮酸またはその誘導体、ウロカニン酸またはその誘導体、酸化チタン、酸化亜鉛等から選ばれる一種または二種以上であり、その配合割合は基剤全体に対し0.01~5重量%である。好ましくは、4-(1,1-ジメチルエチル)-4'-メトキシジベンゾイルメタンに代表されるジベンゾイルメタン系や2-ヒドロキシ-4'-メトキシベンゾフェノンに代表されるオキシベンゾン系などのUV-A領域に強い吸収をもつ紫外線吸収剤が選ばれる。

【0014】本発明に適用される抗酸化剤とは、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、トコフェロール類、アスコルビン酸またはその誘導体等から選ばれる一種または二種以上であり、その配合割合は基剤全体に対し0.01~5重量%である。

【0015】本発明に適用されるPH調整剤としてはク\*

メラニン生成の抑制率

試料	メラニン量 ( $\mu\text{g}/10^6$ 細胞)	抑制率 (%)
無添加	2.81 $\pm$ 0.32	-
5 $\mu\text{M}$	2.05 $\pm$ 0.28	27.0
10 $\mu\text{M}$	1.85 $\pm$ 0.41	41.8
15 $\mu\text{M}$	1.02 $\pm$ 0.22	63.7

【0020】表1の結果から明らかなように、エスクリンは色素細胞内のメラニン生成に対し顕著な抑制効果を

\*エン酸緩衝液、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液等が挙げられ、基剤のPHが酸性領域好ましくはPH4.0~6.5の範囲に調整される。

【0016】また、本発明の皮膚外用剤には前述のエスクリン、また併用剤としての紫外線防御剤、抗酸化剤、PH調整剤の他に、医薬品、化粧品等に一般に用いられる各種成分、すなわち水性成分、油性成分、粉末成分、界面活性剤、保湿剤、増粘剤、色剤、香料、防腐剤、あるいは抗炎症剤、エスクリン以外の美白成分等の薬剤を配合することができる。更に、本発明の剤型は任意であり、従来この種の皮膚外用剤に用いるものであればいずれでもよく、例えば軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤等の剤型が挙げられる。

【0017】次に、本発明に係るエスクリンの有用性を評価するために行なった実験および安定性に関する行なった各種実験について以下に示す。

【0018】実験例1. 色素細胞に対するメラニン生成抑制作用

ブラスチック培養フラスコ(75cm<sup>2</sup>)に5 $\times$ 10<sup>4</sup>個のB-16メラノーマ細胞を播種し、10%血清を含むイーグルMEM培地で5%二酸化炭素、37℃条件下にて培養した。2日後、エスクリンを培地中の濃度で5、10、15  $\mu\text{M}$ となるように添加し、さらに4日間培養した。培養終了後、培地を除去し、平衡リン酸緩衝液(PBS)で洗浄後、トリプシンおよびEDTA含有溶液を使用して細胞を剥離させ、ガラス遠心管にあらかじめ遠心分離により細胞を回収した。細胞を平衡リン酸緩衝液で2回洗浄した後、沈澱に1N水酸化ナトリウムを加え加熱溶解し、冷却後クロホルムを加えて再び遠心分離した。これによって得られた上清を400nmの吸光度で測定し、予め合成メラニンを用いて作成した検量線よりメラニン量を求めた。尚、メラニン量は10<sup>4</sup>個の細胞当りの量として求めた。その結果を表1に示す。

【0019】

【表1】

示すことが実証された。

【0021】実験例2. 紫外線による色素沈着抑制作用

茶色モルモット(7匹)の背部皮膚を電気バリカンとシ  
ェバーで除毛した。次いで、 $1.5 \times 1.5 \text{ cm}$ の照射  
窓を左右対照に計6個もつ黒布で覆い、FL20S・E  
30ランプを光源として $1 \text{ mW/cm}^2/\text{sec}$ の紫  
外線を4分20秒間照射した。この操作を1日1回の割  
合で3日間連続して行った。照射終了翌日からプロピレ  
ングリコール/エタノール(3:1)を溶媒として所定  
量のエスクリン及び比較品として市販セイヨウトチノ  
キエキスをそれぞれ溶解した試験液0.2mlを1日1  
回、計10日間連続塗布した。対照には溶媒そのものを  
用いた。実験開始14日目に処置部の色素沈着の程度を\*

色素沈着抑制効果

\*下記の判定基準に従い肉眼観察により判定した。結果を  
平均値として表2に示す。

(判定基準)

0:色素沈着を認めず

0.5:境界不明瞭な弱度の色素沈着

1.0:境界明瞭な軽度の色素沈着

2.0:境界明瞭な中等度の色素沈着

3.0:境界明瞭な強度の色素沈着

[0022]

[表2]

試料	色素沈着の程度
無添加(対照品)	$2.4 \pm 0.8$
0.05%エスクリン	$2.5 \pm 1.1$
0.1%エスクリン	$2.0 \pm 1.2$
0.5%エスクリン	$1.6 \pm 1.1$
1.0%エスクリン	$1.1 \pm 0.7$
3.0%エスクリン	$0.5 \pm 0.8$
20%セヨウトチノキ エキス(比較品)	$2.6 \pm 1.0$

[0023]表2の結果に示された如く、皮膚に塗布し  
た場合のエスクリンは0.1%以上で紫外線によるメラ  
ニン生成を明らかに抑制するが、セイヨウトチノキエキ  
スでは実用的に配合可能な上限濃度、すなわち20%配  
合においても満足すべき効果は認められなかった。

[0024]実験例3.紫外線に対する安定性試験  
エスクリンの0.5%溶液または1%配合軟膏を調整  
し、紫外線に対する安定性を比較検討した。

[0025](実験例3-1)PH安定性  
エスクリンの5%プロピレングリコール/エタノール※  
PH安定性

※(3:1)溶液を、予め調整した各PHの0.1Mリン  
酸緩衝液に1/10量添加して試験試料とした。これを  
栓つきガラス試験管に3ml分取し、晴天の日に屋外に  
1日放置した。実験終了後、溶液の色調を肉眼により評  
価するとともにエスクリン残存率を高速液体クロマトグ  
ラフィーにて測定した。リン酸緩衝液の作成に際して  
は、PH5および6はHClで、PH8はNaOHにて  
PHを調整した。その結果を表3-1に示す。

[0026]

[表3-1]

PH	調整直後色調	日光照射後色調	残存率
4.0	無色	無色	100.1
5.0	無色	僅かに黄味	99.2
6.0	僅かに黄味	淡黄色	95.8
7.0	黄色	橙色	85.2
8.0	黄色	赤橙色	73.4

[0027]表3-1の結果に示されるようにエスクリ  
ン水溶液は、PH7以上のアルカリ領域では溶解直後  
に黄色を呈し、更に日光照射に対して不安定であるのに

対し弱酸性から酸性域で安定に保たれることが判明し  
た。

[0028](実験例3-2)紫外線防弊剤または抗酸

## 化剤の添加効果

エスクリンの 5% プロピレングリコール/エタノール (3:1) 溶液を、5.0% エタノール水溶液に 1/10 量添加して試験試料とした。更に、紫外線防御剤 (4- (1, 1-ジメチルエチル) -4'-メトキシジベンゾイルメタン) あるいは抗酸化剤 (ブチルヒドロキソトルエン) を添加する場合はこれら物質の 5% エタノール溶\*

紫外線防御剤または抗酸化剤の添加効果

添加剤	調整直後色調	日光照射後色調	残存率
無添加 (対照品)	無色	濃い黄色	82.5
1% 紫外線防御剤	無色	僅かに黄色味	88.3
1% 抗酸化剤	無色	淡黄色	85.2

【0030】表 3-2 に示されるように、エスクリンは紫外線防御剤あるいは抗酸化剤の添加により着色と分解が抑制されることが判明した。

【0031】(実験例 3-3) 油中水 (W/O) 型乳化系の効果

日本薬局方の吸水軟膏と親水軟膏にエスクリンを 1% となるように練り込み、これを予め除毛したハートレー系モルモットの背部皮膚に塗布し、ついで FL 40 S・B L B ランプを光源として 4 mW/cm<sup>2</sup>/sec. のエネルギー強度で 2 時間照射した。実験終了後、皮膚表面の着色の程度を肉眼評価した。その結果、親水軟膏では※

実使用テスト (色黒、シミ、ソバカスの改善に対する効果)

	有効	やや有効	無効	有効率
本発明品	10 名	7 名	3 名	85.0%
比較品	0 名	2 名	18 名	10.0%

【0034】表 4 の結果から明らかなように、エスクリンを含む本発明品は 5% セイヨウトチノキエキスを含有比較品に対し格段に有効であることが証明された。尚、本発明品塗布部位において皮膚に好ましくない反応は全く観察されなかった。

(A) スクワラン

ミツロウ

マイクロクリスタリンワックス

グリセリン (PO20) ビタミン酸モノパルミテート

4- (1, 1-ジメチルエチル) -4'-

メトキシジベンゾイルメタン

アトコフェロール

ブチルパラベン

(B) マルピット

1, 3-ブタンジオール

12.0

2.0

2.0

5.0

0.5

0.05

0.2

8.0

7.0

\*液を作成後、1/5 量加えた。これら試験液を栓つきガラス試験管に 3 ml 分取し、晴天の日に屋外に 1 日放置した。実験終了後、溶液の色調を肉眼により評価するとともにエスクリン残存率を高速度液体クロマトグラフィーにて測定した。その結果を表 3-2 に示す。

【0029】

【表 3-2】

紫外線防御剤または抗酸化剤の添加効果

※黄色味を呈したが、油中水 (W/O) 型の吸水軟膏では何ら変化は認められなかった。

【0032】実験例 4. メラニン抑制効果の実使用テスト

ト  
後記実験例 1 に示す本発明品のクリームとエスクリンの代わりに 5% セイヨウトチノキエキスを配合した比較品のクリームとを統計的に同等な 40 名の色黒、シミ、ソバカスに悩む女性集団に 3 ヶ月連用させ、メラニン抑制効果を評価した。その結果を表 4 に示す。

【0033】

【表 4】

実使用テスト (色黒、シミ、ソバカスの改善に対する効果)

【0035】

【実施例】以下に本発明の実施例を示すが、本発明はこれらに制限されるものではない。尚、配合割合は重量部である。

【0036】実験例 1. 油中水型クリーム

40

(6)

9	10
エスクリン	2.0
精製水	61.25
(製法) (A) を80℃にて均一に溶解し、別に80℃ * (A) に添加して乳化後、30℃に冷却する。 に溶解しておいた (B) をホモミキサーで攪拌しながら * [0037] 実施例2. 水中油型クリーム	
(A) POE (30) セチルエーテル	2.0
グリセリンモノステアレート	10.0
流動パラフィン	10.0
ワセリン	4.0
セタノール	5.0
アトコフエロール	0.05
BHT	0.01
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	0.5
ブチルパラベン	0.2
(B) プロピレングリコール	10.0
エスクリン	1.0
精製水	57.24

(製法) (A) の各成分を合わせ、80℃に加熱する。

※却する。

(B) の各成分を合わせ、80℃に加熱する。(A) の  
処方分を (B) の処方分を加えて攪拌乳化し、その後冷蔵

[0038] 実施例3. 乳液

(A) 合成ゲイロウ	2.5
セタノール	1.0
スクワラン	4.0
ステアリン酸	1.0
モノステアリン酸ポリエチレングリコール (25EO)	2.2
モノステアリン酸グリセリン	0.5
ブチルパラベン	0.1
アトコフエロール	0.05
BHT	0.01
4-(1,1-ジメチルエチル)-4'-	
メトキシジベンゾイルメタン	0.5
(B) 1,3-ブチレングリコール	3.0
プロピレングリコール	7.0
キサンタンガム	0.1
カルボキシビニルポリマー	0.2
苛性カリ	0.2
エスクリン	1.0
精製水	76.64

(製法) (A) 及び (B) を70℃で各々攪拌しながら  
溶解する。(B) に (A) を加え予備乳化を行ないホモ  
ミキサーで均一に乳化し、乳化後かき混ぜながら30℃ 40

まで冷却する。

[0039] 実施例4. 化粧水

(A) POE (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル	1.5
POE (20) ラウリルエーテル	0.5
エタノール	10.0
アトコフエロール	0.02
(B) グリセリン	5.0
プロピレングリコール	4.0
クエン酸	0.15
クエン酸ナトリウム	0.1
エスクリン	0.5
精製水	78.23

11

(製法) (A) の各成分を合わせ、室温下に溶解する。  
一方、(B) の各成分も室温下に溶解し、これを (A) \*

(A) ポリビニルアルコール

精製水

(B) ビサボロール

アートコフェロール

エタノール

1, 3-ブチレンジグリコール

ポリオキシエチレン (8) ポリオキシ

プロピレンジグリコール (55)

精製水

エスクリン

(製法) (A) を室温にて分散溶解する。これに (B) を加えて均一に溶解する。

【0041】

【発明の効果】本発明によれば、エスクリンは生きた色素細胞に対し強いメラニン生成抑制作用を発揮し、これ

12

\*処方分に加えて可溶化する。

【0040】実施例5. バック料

15.0

40.0

0.5

0.02

4.0

4.0

3.0

32.98

0.5

を基剤中に一定割合以上配合せしめるとき皮膚に対する格段に優れた色白効果をもたらすことから、シミ、ソバカス、日焼けによる色黒等の局所性並びにアジソン病等の全身性色素沈着症の改善・治療に利用できる。しかも、安全性にも優れるため長期連用使用が可能である。

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>8</sup>

A61K 7/42

9/06

31/70

// C07H 17/075

識別記号

序内整理番号

7252-4C

G 7329-4C

AED 8314-4C

FI

技術表示箇所

(72) 発明者 横山 浩治

神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1

ポーラ化成工業株式会社横浜研究所内

(72) 発明者 大貫 敬子

神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1

ポーラ化成工業株式会社横浜研究所内

(72) 発明者 中野 博行

神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1

ポーラ化成工業株式会社横浜研究所内